PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 487/04, 471/04, A61K 31/505

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/32881

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

12. September 1997 (12,09,97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/01057

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. März 1997 (03.03.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 08 631.0 196 29 652.8 6. März 1996 (06.03.96) 23. Juli 1996 (23.07.96) DE DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Patentstelle, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). DAHMANN, Georg [DE/DE]; Zeppelinstrasse 29, D-88444 Ummendorf (DE). VON RÜDEN, Thomas [DE/AT]; Oetkerweg 12, A-2500 Baden (AT). METZ, Thomas [DE/AT]; Rathausstrasse 19/2/25, A-1010 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: 4-AMINO PYRIMIDINE DERIVATES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION

(54) Bezeichnung: 4-AMINO-PYRIMIDIN-DERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VER-WENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The present invention relates to 4-amino pyrimidine derivatives of general formula (I), where R_b , R_b , A and B are as defined in claim 1, their tautomers, stereoisomers and salts, especially their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases, having valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on signal transduction produced by tyrosinkinases, their use in the treatment of disorders, especially tumours, and their production.

Ra Rb (I)

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Amino-pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (I), in der R_s, R_b, A und B wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Sauren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, und deren Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Osterreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neusceland
BF	Burkina Faso	ie.	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumanien
BR	Brasilien	KB	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CT	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	u	Liechtenssein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swaailand
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tachechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadachikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dinemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estiand	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Prankreich	MIR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

4-Amino-pyrimidin-Derivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind 4-Amino-pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin vom Schutzumfang ausgeschlossen ist,

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

 R_b eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Nitrogruppe,

R2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Alkylgruppe und

R3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

A und B zusammen eine Brücke der Formel

wobei jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist und in denen

R_C eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Morpholinogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 1-Piperazinylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 3-Oxo-1-piperazinylgruppe,

eine 1-Piperazinylgruppe, die in 4-Stellung durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine 3-Tetrahydrofuranyl-, 3-Tetrahydropyranyl-, 4-Tetrahydropyranyl-, 3-Pyrrolidin-yl-, 1-Alkyl-3-pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 1-Alkyl-3-piperidinyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyl-Gruppe substituiert ist.

eine gegebenenfalls durch R4 substituierte 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, wobei

R4 eine Hydroxy-, Alkyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-piperidinyl-, Alkyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkyloxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkyloxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, C3-6-Cycloalkyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl-, Pyrrolidinyl-, 1-Alkyl-pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, 1-Alkyl-piperidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Carb-

oxy-, Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, 1-Pyrrolidinylcarbonyl-, 1-Piperidinylcarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 1-Piperazinylcarbonyl- oder Cyanogruppe darstellt.

eine 1-Azetidinylgruppe, in der 2 Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine geradkettige Alkylenbrücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen ersetzt sind, wobei in den vorstehend erwähnten Alkylenbrücken jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der 2 Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei in den vorstehend erwähnten Alkylenbrücken jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der 2 Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei in den vorstehend erwähnten Alkylenbrücken jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder Alkyliminogruppe ersetzt sein kann,

oder R_c eine (R₅NR₆)-Gruppe darstellt, in der

R5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, und

 R_6 eine durch R_4 substituierte $C_{5_7}\text{-}Cycloalkylgruppe,}$ wobei R_4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Tetrahydrofuranylgruppe.

eine 3- oder 4-Tetrahydropyranylgruppe,

eine 3-Pyrrolidinyl- oder 3- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei das Ringstickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Alkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkyloxycarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, 3-Tetrahydrofuranyl-, 3- oder 4-Tetrahydropyranyl-, 3-Pyrrolidinyl-, 1-Alkyl-3-pyrrolidinyl-, 3- oder 4-Piperidinyl-, 1-Alkyl-3-piperidinyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine durch den Rest R₄ substituierte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3- oder 4-Chinuclidinylgruppe oder

eine 3-Tropanyl- oder Desmethyl-3-tropanylgruppe darstellen,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

Rb eine durch die Reste R1 bis R3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Cyclopropyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

A und B zusammen eine Brücke der Formel

wobei jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist und in denen

 $R_{\rm C}$ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholinogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1-Piperazinylgruppe,

eine 1-Piperazinylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 4-Piperidinyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyl-Gruppe substituiert ist,

eine in 3-Stellung durch R_4 substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe oder eine in 3- oder 4-Stellung durch R_4 substituierte 1-Piperidinylgruppe, wobei

R₄ eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Pyrrolidinyl-, 1-Methylpyrrolidinyl-, Piperidinyl-, 1-Methylpiperidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Dimethyl-aminocarbonyl-, 1-Pyrrolidinylcarbonyl-, 1-Piperidinylcarbonyl-, oder Morpholino-carbonylgruppe darstellt,

oder eine (R5NR6)-Gruppe, in der

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

 R_6 eine durch R_4 substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei R_4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyl- oder 3- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei das Ringstickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Methyl-, Ethyl-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Acetyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine durch den Rest R_4 substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei R_4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3- oder 4-Chinuclidinylgruppe oder

eine 3-Tropanylgruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

Ra ein Wasserstoffatom,

 R_b eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Aminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

A und B zusammen eine Brücke der Formel

wobei jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist und in denen

R_c eine Morpholinogruppe,

eine 1-Piperidinylgruppe, die in 3- öder 4-Stellung durch eine Amino-, Piperidinyloder 1-Methylpiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine (R5NR6)-Gruppe, wobei

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R₆ eine Cyclohexylgruppe, die durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

eine 3- oder 4- Piperidinylgruppe, wobei das Ringstickstoffatom jeweils durch eine Methyl-, Ethyl- oder C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Aminogruppe substituierte C2-4-Alkylgruppe,

eine 3-Tropanyl- oder eine 3-Chinuclidinylgruppe darstellen.

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[4,3-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(3-chinuclidinyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
- (5) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-py-rido[3,4-d]pyrimidin

und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

R_a und R_b wie eingangs definiert sind, A' und B' zusammen eine Brücke der Formel

in denen

Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe wie ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe darstellt und jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$X_1 - H$$
 , (III)

in der

X₁ einen der für R_c eingangs erwähnten Reste darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidin-2-on, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base,

z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie eines Kupfersalzes, eines entsprechenden Amin-hydrohalogenids oder Alkalihalogenids bei Temperaturen zwischen 0 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel III durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd oder Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann jedoch auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenztriazol und gegebenfalls in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Amino- oder Iminogruppen oder Carboxygruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Amino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines

Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre

Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxy-carbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe beispielsweise WO 95/19774).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine spezifische Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenscnaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3- (IL-3) abhängige Zellinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P1, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXSN (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (Bio-Whittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO2 kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden 1,5 x 10⁴ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zellinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al.in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQ_{ueous} Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung	Hemmung der EGF-ab-	Hemmung der IL-3-abhängigen
(Beispiel Nr.)	hängigen Proliferation	Proliferation IC ₅₀ [µM]
	IC ₅₀ [µM]	
1	0.30	5
1(1)	0.05	5
1(11)	0.001	>10
1(4)	0.2	>10
3	0.5	>10
4	0.25	>10
1(2)	0.1	>1
5	0.06	>1
1(15)	0.065	10
5(1)	0.007	>1
1(16)	0.04	>1
1(17)	0.02	>10
1(20)	0.001	10
1(21)	0.11	>1
5(2)	0.04	>1
1(22)	0.15	>10
2	0.2	>10
1(34)	0.13	>10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermater Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumortherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Beispiel I

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-fluor-pyrido[4,3-d]pyrimidin

230 mg 7-Fluor-4-hydroxy-pyrido[4,3-d]pyrimidin werden in 10 ml Phosphoroxy-chlorid 3.5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, der Rückstand in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 25 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung 15 Minuten gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Zu dieser Lösung werden 1.26 g 3-Chlor-4-fluoranilin, 20 mg 3-Chlor-4-fluoranilin-hydrochlorid und 5 ml Isopropanol zugegeben. Das Methylenchlorid wird im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand zweimal mit je 100 ml Petrolether gerührt. Der im Petrolether unlösliche Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (25% der Theorie),

Schmelzpunkt: 290-295°C (Zersetzung; bei ca. 250 °C tritt Veränderung der Kristallstruktur ein)

Rf-Wert: 0.50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-fluor-pyrido[3,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 264-266°C R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(2) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-fluor-pyrido[3,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 235-237°C

Rf-Wert: 0.50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[4,3-d]pyrimidin

100 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-fluor-pyrido[4,3-d]pyrimidin und 202 mg 4-Aminopiperidin werden in 3 ml Isopropanol 4 Stunden bei 90 °C und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohgemisch wird direkt auf einer Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak (9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 65 mg (51% der Theorie),

Schmelzpunkt: 231-233°C

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 4:1:0.1)

Massenspektrum: M+ = 372/4

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 253-256°C

Rf-Wert: 0.42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 4:1:0.1)

Massenspektrum: M+ = 386/8

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 272-275°C

R_f-Wert: 0.32 (Reversed-Phase-Kieselgel; Methanol/5%-ige wäßrige Kochsalz-

lösung = 6:4)

Massenspektrum: $M^+ = 440/2$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 232-235°C

Rf-Wert: 0.41 (Kieselgel; Essigester)

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl)]-amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 253-254°C

Rf-Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester)

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-morpholino-pyrido[4,3-d]pyrimidin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[N-methyl-N-(1-methyl-4-piperidinyl)-amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-pyrido-[4,3-d]pyrimidin

- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(2-amino-2-methyl-1-propyl)amino]-pyrido-[4,3-d]pyrimidin
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(3-chinuclidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 307-309°C (Zers.)

- R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.wäßriges Ammoniak = 4:1:0,1)
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin
- R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.wâßriges Ammoniak = 2:1:0,15)
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(2-amino-2-methyl-1-propyl)amino]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin
- R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.wäßriges Ammoniak = 4:1:0,1)
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(3-chinuclidinyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- Rf-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,1)

- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[1-(tert.butyloxycarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- $(19)\ 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin$
- (20) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 170°C (Zersetzung)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:3)

Massenspektrum: $M^+ = 506/508/510 (2 Br)$

(21) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[4-(4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin

R_f-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,1)

Massenspektrum: $M^+ = 559/561/563$ (2 Br)

(22) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(2-amino-2-methyl-1-propyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin

R_f-Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,1) Massenspektrum: M⁺ = 479/481/483 (2 Br)

- (23) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-morpholino-pyrido[3,2-d]pyrimidin
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[3,2-d]pyrimidin
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino]-pyrido[3,2-d]pyrimidin
- (26) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-7-morpholino-pyrido[2,3-d]pyrimidin
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido-[2,3-d]pyrimidin
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-pyrido-[2,3-d]pyrimidin

- (29) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-morpholino-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[N-methyl-N-(1-methyl-4-piperidinyl)-amino]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido-[4,5-d]pyrimidin
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(3-tropanyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin
- (34) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(3-tropanyl)amino]-pyrido[3,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: sintert ab 150°C, ab 170°C Zersetzung

R_f-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,1) Massenspektrum: M⁺ = 531/533/535 (2 Br)

- (35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-aminocyclohexyl-amino]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin
- (36) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-methylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[4,3-d]pyrimidin
- (37) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-dimethylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[4,3-d]pyrimidin
- (38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-aminocyclohexyl-amino]-pyrido[3,4-d]-pyrimidin
- (39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-methylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin
- (40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-dimethylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin

- (41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-aminocyclohexyl-amino]-pyrido[2,3-d]pyrimidin
- (42) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-methylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[2,3-d]pyrimidin
- (43) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-dimethylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[2,3-d]pyrimidin
- (44) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-aminocyclohexyl-amino]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-methylaminocyclohexyl-amino]-pyrimido-[4,5-d]pyrimidin
- (46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-dimethylaminocyclohexyl-amino]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-aminocyclohexyl-amino]-pyrido[3,2-d]pyrimidin
- (48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-methylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[3,2-d]pyrimidin
- (49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-dimethylaminocyclohexyl-amino]-pyrido-[3,2-d]pyrimidin

Beispiel 2

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(4-piperidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin

186 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin, 2 ml Methylenchlorid und 2 ml Trifluoressigsäure werden 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird zur Trockne eingeengt, in 5 ml Wasser aufgenommen und mit 1N Natronlauge alkalisch gestellt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 115 mg (78 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 265-267°C

Rf-Wert: 0.50 (Reversed Phase Kieselgel; Acetonitril/Waser (1:1) + 1 % Trifluoressigsäure)

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-piperidinyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[3,4-d]-pyrimidin
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[3,4-d]-pyrimidin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[2,3-d]-pyrimidin
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[2,3-d]-pyrimidin
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrimido-[4,5-d]pyrimidin
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrimido-[4,5-d]pyrimidin
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido-[3,2-d]pyrimidin
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido-[3,2-d]pyrimidin

Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(trans-4-carboxycyclohexyl)amino]-pyrido-[4,3-d]pyrimidin

210 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin in 2 ml Methanol werden mit 2 ml 1 N Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 2.1 ml 1 N Salzsäure zugegeben und das Methanol im Vakuum abgezogen. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wird 30 Minuten im Eisbad gerührt, der Niederschlag wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 170 mg (84% der Theorie),

Schmeizpunkt: 306-310°C

Rf-Wert: 0.10 (Kieselgel; Essigester)

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-carboxycyclohexyl)amino]-pyrido-[3,4-d]pyrimidin
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-carboxycyclohexyl)amino]-pyrido-[3,2-d]pyrimidin
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(trans-4-carboxycyclohexyl)amino]-pyrimido-[4,5-d]pyrimidin

Beispiel 4

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexyl]]-amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Zu einer Lösung von 140 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(trans-4-carb-oxycyclohexyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidin in 1 ml Dimethylformamid werden 135 mg 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 0,19 ml Triethylamin und 0.06 ml Morpholin zugegeben und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 10 ml Wasser zugesetzt und 20 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 130 mg (82% der Theorie),

Schmelzpunkt: 278-283°C

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 6:1)

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexyl]-amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexyl]-amino]-pyrido[3,2-d]pyrimidin
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexyl]-amino]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin

Beispiel 5

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-pyrido-[4,3-d]pyrimidin

Zu einer Suspension von 365 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-pyrido[4,3-d]pyrimidin in 30 ml Methanol werden 0.07 ml 37%ige Formalinlösung und 57 mg Natriumcyanborhydrid zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Methylenchlorid zugesetzt und 3 Stunden gerührt. Danach wird zur Trockene eingeengt, 15 ml Wasser zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Der Rückstand wird abgesaugt und durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak (9:1:0,1) gereinigt.

Ausbeute: 196 mg (52% der Theorie),

Schmelzpunkt: 291-292°C

Rf-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 6:1:0,1)

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-py-rido[3,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 180-185°C (Zersetzung, sintert ab 168°C)

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,1)

- (2) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- Schmelzpunkt: 220 222°C
- R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 10:1:0,1)
- Massenspektrum: $M^+ = 573/575/577$ (2 Br)
- $(3)\ 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[4,3-d]pyrimidin$
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[4,3-d]pyrimidin
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin
- $(6)\ 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin$
- $(7)\ 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[2,3-d]pyrimidin$
- $(8)\ 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[2,3-d]pyrimidin$
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrimido[4,5-d]pyrimidin
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]-pyrido[3,2-d]pyrimidin
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-pyrido[3,2-d]pyrimidin

Beispiel 6

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz 75,0 mg
Calciumphosphat 93,0 mg
Maisstärke 35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon 10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose15,0 mg
Magnesiumstearat 1,5 mg
230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht:

230 mg

Stempel:

9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 7

Tablettén mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz 100,0 mg
Milchzucker 80,0 mg
Maisstärke 34,0 mg

Polyvinylpyrrolidon 4,0 mg
Magnesiumstearat 2,0 mg
220,0 mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger

Teilkerbe.

Beispiel 8

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz 150,0 mg
Milchzucker pulv. 89,0 mg
Maisstärke 40,0 mg
Kolloide Kieselgelsäure 10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon 10,0 mg
Magnesiumstearat 1.0 mg
300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:

300 mg

Stempel:

10 mm, flach

Beispiel 9

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff

150,0 mg

Maisstärke getr.

ca. 180,0 mg

Milchzucker pulv. Magnesiumstearat ca. 87,0 mg 3,0 mg

ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle:

Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 10

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff 150,0 mg Polyāthylengiykol 1500 550,0 mg Polyäthylengiykol 6000 460,0 mg Polyoxyäthylensorbitanmonostearat 840,0 mg

2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 11

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension e	enthalten:
---------------------	------------

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

<u>Patentansprüche</u>

1. 4-Amino-pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel

in der mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin vom Schutzumfang ausgeschlossen ist,

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Reste R₁ bis R₃ substituiert ist, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino- oder Nitrogruppe,

R2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Alkylgruppe und

R3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

A und B zusammen eine Brücke der Formel

wobei jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist und in denen

R_C eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Morpholinogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 1-Piperazinylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 3-Oxo-1-piperazinylgruppe,

eine 1-Piperazinylgruppe, die in 4-Stellung durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine 3-Tetrahydrofuranyl-, 3-Tetrahydropyranyl-, 4-Tetrahydropyranyl-, 3-Pyrrolidin-yl-, 1-Alkyl-3-pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 1-Alkyl-3-piperidinyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyl-Gruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch R4 substituierte 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, wobei

R4 eine Hydroxy-, Alkyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-piperidinyl-, Alkyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkyloxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkyloxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkyloxycarbonylamino-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl-, Pyrrolidinyl-, 1-Alkyl-pyrrolidinyl-, Piperidinyl-,1-Alkyl-piperidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Carboxy-, Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, 1-Piperazinylcarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 1-Piperazinylcarbonyl-, 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonyl- oder Cyanogruppe darstellt,

eine 1-Azetidinylgruppe, in der 2 Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine geradkettige Alkylenbrücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen ersetzt sind, wobei in den vorstehend erwähnten Alkylenbrücken jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der 2 Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatomen befinden.

atome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei in den vorstehend erwähnten Alkylenbrücken jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der 2 Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei in den vorstehend erwähnten Alkylenbrücken jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder Alkyliminogruppe ersetzt sein kann,

oder R_C eine (R₅NR₆)-Gruppe darstellt, in der

R5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, und

R₆ eine durch R₄ substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Tetrahydrofuranylgruppe,

eine 3- oder 4-Tetrahydropyranylgruppe,

eine 3-Pyrrolidinyl- oder 3- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei das Ringstickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Alkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkyl-sulfonyl-, Alkyloxycarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, 3-Tetrahydrofuranyl-, 3- oder 4-Tetrahydropyranyl-, 3-Pyrrolidinyl-, 1-Alkyl-3-pyrrolidinyl-, 3- oder 4-Piperidinyl-, 1-Alkyl-3-piperidinyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine durch den Rest R₄ substituierte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3- oder 4-Chinuclidinylgruppe oder

eine 3-Tropanyl- oder Desmethyl-3-tropanylgruppe darstellen,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. 4-Amino-pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin vom Schutzumfang ausgeschlossen ist,

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Cyclopropyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

A und B zusammen eine Brücke der Formel

wobei jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist und in denen

 $\mathbf{R}_{\mathbf{C}}$ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholinogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1-Piperazinylgruppe,

eine 1-Piperazinylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 4-Piperidinyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyl-Gruppe substituiert ist,

eine in 3-Stellung durch R₄ substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe oder eine in 3- oder 4-Stellung durch R₄ substituierte 1-Piperidinylgruppe, wobei

R4 eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Pyrrolidinyl-, 1-Methylpyrrolidinyl-, Piperidinyl-, 1-Methylpiperidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Dimethyl-aminocarbonyl-, 1-Pyrrolidinylcarbonyl-, 1-Piperidinylcarbonyl-, oder Morpholino-carbonylgruppe darstellt,

oder eine (R5NR6)-Gruppe, in der

R5 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R₆ eine durch R₄ substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyl- oder 3- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei das Ringstickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Methyl-, Ethyl-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Acetyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine durch den Rest R_4 substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei R_4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3- oder 4-Chinuclidinylgruppe oder

eine 3-Tropanylgruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. 4-Amino-pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin vom Schutzumfang ausgeschlossen ist,

Ra ein Wasserstoffatom,

 R_b eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Aminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

A und B zusammen eine Brücke der Formel

wobei jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist und in denen

R_c eine Morpholinogruppe,

eine 1-Piperidinylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, Piperidinyloder 1-Methylpiperidinylgruppe substituiert ist,

oder eine (R5NR6)-Gruppe, wobei

R5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R6 eine Cyclohexylgruppe, die durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

eine 3- oder 4- Piperidinylgruppe, wobei das Ringstickstoffatom jeweils durch eine Methyl-, Ethyl- oder C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Aminogruppe substituierte C2-4-Alkylgruppe,

eine 3-Tropanyl- oder 3-Chinuclidinylgruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 4. Folgende 4-Amino-pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[4,3-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-pyrido[4,3-d]-pyrimidin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(3-chinuclidinyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
- (5) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperidin-1-yl]-py-rido[3,4-d]pyrimidin

und deren Salze.

- 5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
- Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche
 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der An0sprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs,

der Metastasierung sowie der abnormen Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese), geeignet ist.

- 8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmit-tel eingearbeitet wird.
- 9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, A' und B' zusammen eine Brücke der Formel

in denen

Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt und jeweils das linke Ende dieser Brücken mit Position 5 und das rechte Ende dieser Brücken mit Position 6 des Pyrimidinringes verknüpft ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$X_1 - H$$
 , (III)

in der

X₁ einen der für R_C in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Reste darstellt, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/01057

A CLAS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER		,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
ÎPC 6	C07D487/04 C07D471/04 A61K3	1/505	
According	g to International Patent Classification (IPC) or to both national c	lassification and IPC	
	DS SEARCHED	75 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -	
	documentation searched (classification system followed by classi	(ication symbols)	
IPC 6	C07D	and a spinor spi	
Document	ation searched other than minimum documentation to the extent t		
Electronic	data base consulted during the international search (name of data	base and, where practical, search terms used)
	·		
	·		
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Category *	Crtation of document, with indication, where appropriate, of th	e relevant passages	Relevant to claim No.
x	WO 95 19774 A (WARNER-LAMBERT) 1995	27 July	1-3,5-9
	see page 91 - page 125; claims; 7,8,79	examples	
P,X	DE 44 31 867 A (K.THOMAE) 14 Ma see the whole document	rch 1996	1-9
P,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 9, 26 April 1996, US, pages 1823-1835, XP000671261	MASHINGTON :	1-9
	G.W. REWCASTLE ET AL.: "TYROSII INHIBITORS 10." see page 1823 - page 1834	NE KINASE	
<u> </u>	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed a	в аплех,
* Special cat	regaries of cited documents:	mpo 1	
COMMISSION	ent defining the general state of the art which is not tred to be of particular retevance	"I later document published after the inte or priority date and not in conflict will cited to understand the principle or th	h the application has
E eather of filing d	document but published on or after the international late	"X" document of particular relevance: the	dajmed income
AMENT I	nt which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another	involve an inventive step when the do	be considered to
O, qocame	or outer special reason (as specified) on referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an	MARINA STAN INC.
P docume	nt published prior to the international filing data but	ments, such combination being obvious in the art.	re other such docu- s to a person skilled
1866 02	an the priority date claimed ictual completion of the international search	"A" document member of the same patent	
	! June 1997	Date of mailing of the international sea	rch report
Name and m	ailing address of the ISA	Authorized officer	
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2220 HV Rijswyk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Faxt (+31-70) 340-3016	Francois, J	
		1	

Form PCT/ISA/218 (second sheet) (July 1992)

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter...uonal Application No
PCT/EP 97/01057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9519774 A	27-07-95	AU 1731495 /	N 08-08-95
•		AU 1833495 A	
		BG 100615 A	
		CA 2177372 A	
		CA 2177392 A	27-07-95
		CN 1139383 A	01-01-97
•		CN 1139430 A	01-01-97
		EP 0742717 A	
		EP 0741711 A	
		FI 962855 A	
	•	FI 962856 A	
		NO 963093 A	
		NO 963094 A	
•		PL 315632 A	
		PL 315633 A	
		WO 9519970 A	
•		ZA 9500441 A	
		ZA 9500440 A	10-10-95
DE 4431867 A	14-03-96	AU 3521895 A	27-03-96
		CA 2199401 A	
		WO 9607657 A	

Form PCT/ISA/210 (person family annua) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01057

IPK 6	co7D487/04 co7D471/04 A61K31	/505	
Nach der [nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen	Klussifikation and des IDV	
	ERCHIERTE GEBIETE	TOSTAINEDON BITE DET FFK	
Recherchie IPK 6	rter Mindessprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssys C07D	mbole)	
	rte aber nicht zum Mindestprufstoff gehörende Veröffentlichungen,		
Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank	(Name der Datenbank und evtl. verwendete	· Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Ang	abe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 19774 A (WARNER-LAMBERT) 2 1995 siehe Seite 91 - Seite 125; Ansp Beispiele 7,8,79		1-3,5-9
P,X	DE 44 31 867 A (K.THOMAE) 14.Mär siehe das ganze Dokument	z 1996	1-9
P,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 39, Nr. 9, 26.April 1996, WA US, Seiten 1823-1835, XP000671261 G.W. REWCASTLE ET AL.: "TYROSIN INHIBITORS 10." siehe Seite 1823 - Seite 1834		1-9
		·	
West	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
"A' Veröffe aber si Annach "L' Veröffe scheine anderes soll od ausgeff "O' Veröffe eine Be "P' Veröffe dem be	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, matzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht stlichung, die vor dem innernstionalen Annetdedatum, aber nach anspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"I" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritändatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern in Erfindung zugrundebegenden Prinzips Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedet kam allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bedet kann micht als auf erfinderischer Tätigkeit berühend betra "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedet kann micht als auf erfinderischer Tätigk werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichung dieser Kategone in diese Verbindung für einen Fachmann "& Veröffentlichung, die Mitglied derselbe	t worden ist und mit der ir zum Verständnis des der oder der ihr zugrundellegenden itung; die beanspruchte Erfindung itung nicht als neu oder auf ichtet werden itung; die beanspruchte Erfindung eit berühend betrachte einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und inheliegend ist
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Rec	herchenberichts
	2. Juni 1997 ostanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevoltmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patentasnt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijt, Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax. (+31-70) 340-3016	Francois, J	

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzerchen
PCT/EP 97/01057

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9519774 A	27-07-95	AU 1731495 A	08-08-95
		AU 1833495 A	08-08-95
		BG 100615 A	28 - 02-97
		CA 2177372 A	27-07-95
		CA 2177392 A	27-07-95
		- CN 1139383 A	01-01-97
		CN 1139430 A	01-01-97
		EP 0742717 A	20-11-96
		EP 0741711 A	13-11-96
		FI 962855 A	13-09-96
		FI 962856 A	25-09-96
•	·	NO 963093 A	24-07-96
		NO 963094 A	24-07-96
		PL 315632 A	25-11-96
		PL 315633 A	25-11-96
		WO 9519970 A	27-07-95
		ZA 9500441 A	10-10-95
		ZA 9500440 A	10-10- 9 5
DE 4431867 A	14-03-96	AU 3521895 A	27-03-96
		CA 2199401 A	04-03-96
		WO 9607657 A	14-03-96

Formblatt PCT/ISA/210 (Ashang Patentfamilia)(Juli 1992)